

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Andrea Karin

Trombocitopenija u trudnoći

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porođaje Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Vesne Elvedī Gašparović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

TTP – trombotička trombocitopenična purpura

HUS – hemolitičko-uremički sindrom

ITP – imuna trombocitopenična purpura (imuna trombocitopenija)

HELLP – haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count
(hemoliza, povišeni jetreni enzimi, niski trombociti)

IVIg – intravenski imunoglobulini

FDA - Food and Drug Administration

BMI – body mass index (indeks tjelesne mase)

LDH – laktat dehidrogenaza

AST – aspartat aminotransferaza

vWF – von Willebrandov faktor

EDTA - etilendiamintetraoctena kiselina

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

HIV – virus humane imunodeficijencije

CMV – citomegalovirus

EBV – Epstein–Barr virus

SLE – sistemni eritematozni lupus

IgG – imunoglobulin G

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD.....	1
4. PRILAGODBE HEMATOPOETSKEG SUSTAVA MAJKE NA TRUDNOĆU	4
5. GESTACIJSKA TROMBOCITOPENIJA.....	5
6. IMUNA TROMBOCITOPENIJA.....	7
6.1. Neonatalna trombocitopenija	10
7. TROMBOCITOPENIJA U SKLOPU PREEKLAMPSIJE I HELLP SINDROMA ..	12
7.1. Preeklampsija	12
7.2. HELLP sindrom.....	13
8. TROMBOTIČKA TROMBOCITOPENIČNA PURPURA I HEMOLITIČKO-UREMIČKI SINDROM	15
8.1. Trombotička trombocitopenična purpura	15
8.2. Hemolitičko-uremički sindrom	16
9. OSTALI UZROCI TROMBOCITOPENIJE	17
9.1. Pseudotrombocitopenija	17
9.2. Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK)	17
9.3. Akutna masna jetra u trudnoći	17
9.4. Von Willebrandova bolest tip IIb	18
9.5. Sekundarne trombocitopenije	18
10. UTJEČE LI TEŽINA TROMBOCITOPENIJE NA PERINATALNI ISHOD? – istraživanje provedeno u Klinici za ženske bolesti i porođaje KBC Zagreb	19
10.1. Cilj rada	19
10.2. Materijali i metode	19
10.3. Rezultati	19
10.4. Zaključak	20
11. ZAHVALE	21
12. LITERATURA	22
13. ŽIVOTOPIS.....	27

1. SAŽETAK

TROMBOCITOPENIJA U TRUDNOĆI

Andrea Karin

Trombocitopenija pogađa 6 do 10% trudnoća i druga je po učestalosti hematoloških bolesti u trudnoći. Trombocitopenija označava broj trombocita u krvi manji od $150 \times 10^9/L$. Postoji mnogo potencijalnih uzročnika trombocitopenije u trudnoći od kojih su neki specifični za trudnoću, a ostali imaju povećanu incidenciju za vrijeme trudnoće. Trombocitopenija se u trudnoći može pojaviti kao izolirani poremećaj ili u sklopu nekih drugih bolesti. Najčešći izolirani oblik trombocitopenije u trudnoći je gestacijska trombocitopenija s udjelom od najmanje 75%, čiji klinički simptomi nestaju, a laboratorijski nalazi se normaliziraju dovršenjem trudnoće. Trombocitopenija se također može pojaviti u sklopu preeklampsije, HELLP sindroma, trombotičke trombocitopenijske purpure, hemolitičko-uremičkog sindroma, a može biti i sekundarna pri sistemskom eritematoznom lupusu ili antifosfolipidnom sindromu. Kao oblik izolirane trombocitopenije javlja se imuna trombocitopenija. Neki trombocitopenični poremećaji ne utječu na ishod trudnoće, dok se drugi povezuju s visokim majčinskim i neonatalnim morbiditetom i mortalitetom. Zbog toga je bitno otkriti uzrok trombocitopenije u trudnoći kako bi se spriječile i na vrijeme počele liječiti moguće komplikacije i posljedice.

Ključne riječi: trombocitopenija, trudnoća, uzroci, liječenje

2. SUMMARY

THROMBOCYTOPENIA IN PREGNANCY

Andrea Karin

Thrombocytopenia affects 6-10 % of pregnancies and is the second most common hematologic disease in pregnancy . Thrombocytopenia occur when the number of platelets in the blood is less than $150 \times 10^9/L$. There are many potential causes of thrombocytopenia in pregnancy, some of which are specific to pregnancy , while others have an increased incidence during pregnancy . Thrombocytopenia in pregnancy can occur as an isolated disorder or as part of other disease . The most common form of isolated thrombocytopenia in pregnancy is gestational thrombocytopenia with a share of at least 75 % , with clinical symptoms that disappear after pregnancy , and laboratory findings normalized after termination of pregnancy . Thrombocytopenia can occur as part of pre-eclampsia , HELLP syndrome , thrombotic thrombocytopenic purpura , hemolytic-uremic syndrome , and may be secondary to the systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome . Immune thrombocytopenia occurs as a form of isolated thrombocytopenia. Some thrombocytopenic disorders do not affect the outcome of pregnancy , while others are associated with high maternal and neonatal morbidity and mortality . Therefore, it is important to detect pathological causes of thrombocytopenia in pregnancy so that possible complications and consequences can be predicted and managed.

Key words: thrombocytopenia, pregnancy, causes, management

3. UVOD

Trombocitopenija pogađa 6 do 10% trudnoća (McCrae 2003) i druga je po učestalosti (nakon anemije) hematoloških bolesti u trudnoći. Trombocitopenija označava smanjen broj trombocita u perifernoj krvi gdje se normalno nalazi između 150 i $450 \times 10^9/L$ trombocita.

Prema broju trombocita razlikuje se blaga (100 - $150 \times 10^9/L$), umjerena (50 - $100 \times 10^9/L$) i teška trombocitopenija ($<50 \times 10^9/L$).

Postoji mnogo potencijalnih uzročnika trombocitopenije vezane uz trudnoću od kojih su neki specifični za trudnoću, dok se ostali mogu pojaviti i kod žena koje nisu trudne (McCrae 2010). Trombocitopenija koja se pojavi za vrijeme trudnoće može biti povezana s već postojećim bolestima kao što su poremećaji koštane srži, hipersplenizam ili nasljedna trombocitopenija. Također može biti jedan od znakova poremećaja specifičnih za trudnoću kao što su preeklampsija, HELLP sindrom i akutna masna jetra. Za vrijeme trudnoće može doći i do relapsa nekih autoimunih bolesti poput imune trombocitopenije, trombotične trombocitopenične purpure, hemolitičko-uremičkog sindroma, antifosfolipidnog sindroma i sistemnog eritematoznog lupusa, ali one se mogu i prvi puta dijagnosticirati za vrijeme trudnoće. No, najčešći uzrok trombocitopenije vezane uz trudnoću je gestacijska trombocitopenija (Gernsheimer & McCrae 2007).

Neki trombocitopenični poremećaji ne utječu na ishod trudnoće, dok se drugi povezuju s visokim majčinskim i neonatalnim morbiditetom i mortalitetom. U praksi se često kliničke manifestacije tih poremećaja preklapaju što predstavlja veliki izazov u diferencijalnoj dijagnostici trombocitopenije u trudnoći.

Tablica 1. Uzroci trombocitopenije u trudnoći. Modificirano prema Provan et al. 2010

Specifični za trudnoću	Nespecifični za trudnoću
Gestacijska trombocitopenija	Primarna imuna trombocitopenija
Preeklampsija/eklampsija	Sekundarna imuna trombocitopenija
HELLP sindrom	Virusne infekcije
Akutna masna jetra	Autoimune bolesti
	Antifosfolipidna antitijela
	Trombotičke mikroangiopatije
	TTP
	HUS
	Diseminirana intravaskularna koagulacija
	Poremećaji koštane srži
	Prehrambeni deficiti
	Lijekovi
	Von Willebrandova bolest tip 2B
	Naslijedna trombocitopenija
	Hipersplenizam

Kod pojave trombocitopenije u trudnoći potrebno je uzeti detaljnu anamnezu vezanu uz sadašnja ili prijašnja krvarenja, prijašnje trudnoće i porođaje te obiteljsku anamnezu u smislu pojačanog krvarenja. Također, bitna je informacija o konzumiranju alkohola ili nekih lijekova.

Od laboratorijskih pretraga treba učiniti kompletnu krvnu sliku te pregled razmaza periferne krvi. Od ostalih testova treba učiniti jetrene enzime, testove procjene bubrežne funkcije i testiranje na HIV i CMV kako bi se isključila sekundarna trombocitopenija. Citološku punkciju koštane srži potrebno je učiniti samo ako postoje neke druge hematološke abnormalnosti.

Simptomi trombocitopenije u trudnoći jednaki su onima izvan trudnoće. Osnovni simptom je sklonost krvarenju u kožu (petehije, ekhimoze) i sluznicu. Umjereno smanjeni broj trombocita ne predstavlja problem i ne uzrokuje simptome. Ako broj trombocita padne ispod $20 \times 10^9/L$, može doći do pojave hematoma nakon manjih udaraca, purpure, krvarenja iz nosa ili desni. Kada broj trombocita padne ispod $10 \times$

$10^9/L$ javljaju se velika i teška krvarenja. U trudnoći je bitno održavati broj trombocita zbog opasnosti od jakih i nekontroliranih krvarenja za vrijeme i nakon porođaja.

Liječenje trombocitopenije u trudnoći najčešće nije potrebno, no kada se radi o težem obliku tada je kompleksno te zahtijeva suradnju opstetričara i hematologa.

4. PRILAGODBE HEMATOPOETSKOG SUSTAVA MAJKE NA TRUDNOĆU

Trudnoća je vrijeme kada kod žene dolazi do mnogih psiholoških i fizioloških promjena koje omogućuju njezinom organizmu prilagodbu na trudnoću, rast i razvoj djeteta, pripremu za porođaj te tijekom porođaja i dojenje. Sve te promjene su reverzibilne i prolaze tijekom babinja, ne ostavljajući posljedica. Fiziološke promjene u trudnoći uključuju prilagodbu hematopoetskog sustava, bubrežne funkcije, kardiovaskularnog sustava, dišnog sustava te metaboličke prilagodbe.

Hematopoetski sustav prilagođuje volumen krvi, sastav plazme i stvaranje krvotvornih stanica potrebama trudnoće. Sustav za zgrušavanje nastoji prilagodbama smanjiti na minimum gubitak krvi za vrijeme porođaja. Kako bi se zadovoljile potrebe djeteta u rastu za kisikom i hranjivim tvarima, punjenje povećanog volumena krvnih žila i uteroplacentnog krvotoka, spriječila ortostatska hipotenzija i smanjio gubitak volumena pri krvarenju za vrijeme porođaja, u trudnoći je potreban povećan volumen cirkulirajuće krvi. To povećanje iznosi 45 do 50% i veće je u višeplođnim trudnoćama. Najveći dio povećanja volumena krvi posljedica je povećanja volumena plazme, a manji dio povećanog stvaranja eritrocita. Zbog nerazmjernog povećanja volumena plazme, u usporedbi s krvnim stanicama, dolazi do fiziološke hemodilucije. Dolazi do relativnog pada hematokrita, hemoglobina te broja trombocita.

U trudnoći dolazi i do povećanja koagulabilnosti krvi. Vrijednosti fibrinogena se povećaju za 50%, povećavaju se vrijednosti faktora zgrušavanja te se skraćuje protrombinsko i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme. Fibrinoliza je uspoređena zbog inhibitora aktivacije profibrinolizina, koje izlučuje posteljica, no nakon porođaja se naglo ubrza (Škrablin 2009).

Sve ove promjene, koje se normalno događaju u tijelu trudnice, treba uzeti u obzir kod definiranja uzroka trombocitopenije. Budući da liječenje trombocitopeničnih poremećaja može biti toksično u trudnoći, treba jako dobro proučiti mogućnosti intervencija kod trudnih žena.

5. GESTACIJSKA TROMBOCITOPENIJA

Gestacijska trombocitopenija pojavljuje se u 5% svih trudnoća i uzrokuje oko 75% slučajeva trombocitopenije kod trudnih žena te je time najčešći uzrok trombocitopenije u trudnoći (McCrae 2006). U normalnoj trudnoći dolazi do fiziološkog pada broja trombocita. Taj pad je najveći u trećem trimestru i iznosi otprilike 10% (Verdy et al. 1997). Razlog ovom padu nije poznat, no kao mogući uzroci spominju se dilucija, pad proizvodnje trombocita ili povećana potrošnja trombocita u trudnoći (Provan et al. 2010).

Smanjen broj trombocita koji se javlja u normalnoj trudnoći može kod nekih žena dovesti do trombocitopenije (Boehlen et al. 2000). Najčešće se radi o umjerenoj trombocitopeniji koja se prvi puta pojavi krajem drugog ili u trećem trimestru trudnoće. Broj trombocita u gestacijskoj trombocitopeniji najčešće ne pada ispod $70 \times 10^9/L$, no zabilježeni su i teži slučajevi.

Budući da ne postoje dijagnostički testovi za dokazivanje gestacijske trombocitopenije, ovaj poremećaj dijagnosticira se isključivanjem drugih mogućih uzroka. Gestacijska trombocitopenija može se isključiti kod pacijenata koji u anamnezi imaju primarnu ili sekundarnu imunu trombocitopeniju, trombocitopeniju bilo koje etiologije u prethodnoj trudnoći ili ako u trudnoći postoji bilo kakav mogući uzrok trombocitopenije. U mnogim slučajevima nije moguće razlikovati gestacijsku trombocitopeniju od ostalih, najčešće od imune trombocitopenije.

Težina trombocitopenije obično nije tolika da bi povećavala rizik od krvarenja za vrijeme porođaja, no u nekim slučajevima može biti kontraindikacija za davanje epiduralne anestezije. Takve slučajeve je teško razlučiti od imune trombocitopenije pa je i u dijagnostičke i u terapijske svrhe korisno nakratko uvesti terapiju za imunu trombocitopeniju (kortikosteroide ili intravenske imunoglobuline). Ako nema rasta broja trombocita, može se dati i transfuzija trombocita kako bi se postigao dovoljno visok broj za mogućnost davanja epiduralne anestezije (Provan et al. 2010).

Gestacijska trombocitopenija ne dovodi do nepovoljnog ishoda trudnoće ni za majku ni za fetus (Burrows & Kelton 1993; Elvedić-Gašparović et al. 2014). Incidencija neonatalne trombocitopenije djece ovih pacijentica nije povišena u odnosu na zdravu populaciju (Stavrou & McCrae 2009; Kelton 2002).

Gestacijska trombocitopenija je samoograničavajuća bolest i 1 do 2 tjedna nakon porođaja klinički simptomi nestaju, a laboratorijski nalazi se normaliziraju.

6. IMUNA TROMBOCITOPENIJA

Imuna trombocitopenija (ITP) nije čest uzrok trombocitopenije u trudnoći, no jedan je od trombocitopeničnih poremećaja koji može komplicirati trudnoću i porođaj. Pojavljuje se između 1 na 1000 - 10 000 trudnoća i u 5% slučajeva trombocitopenije povezane s trudnoćom (Gill & Kelton 2000). Za razliku od sekundarne imune trombocitopenije, kojoj se zna točan uzrok, faktori koji induciraju primarnu ITP i razlog njezina pogoršavanja u trudnoći su nepoznati. U jedne trećine žena ITP je prvi puta dijagnosticirana za vrijeme trudnoće, dok dvije trećine već od prije boluju od te bolesti. ITP se može pojaviti bilo kada tijekom trudnoće i on je jedan od rijetkih uzroka trombocitopenije koji se može manifestirati u prvom trimestru.

Smatra se kako ITP nastaje zbog povećane destrukcije trombocita uzrokovane IgG antitrombocitnim autoprotutijelima. Ta protutijela prepoznaju specifične epitope na trombocitnim glikoproteinima kao što su glikoprotein IIb/IIIa. Takvi trombociti obloženi protutijelima zatim su fagocitirani, najviše u slezeni (Provan & Newland 2003; Cines & McMillan 2005). No, neka istraživanja pokazuju kako i nekoliko drugih mehanizama pridonosi patogenezi ITP-a, npr. smanjena proizvodnja trombocita, uzrokovana barem djelomično antitijelima koja križno reagiraju s megakariocitima (Chang et al. 2003; McMillan et al. 2004) te promjenama u T stanicama, posebice gubitkom regulatornih T stanica (McMillan 2007). Nije poznato je li uloga ovih mehanizama od posebne važnosti za trudnoću.

Simptomi ITP-a kod trudnih pacijentica jednaki su kao kod pacijentica koje nisu trudne (petehije, krvarenje u sluznice, hematomi...) te ovise o stupnju trombocitopenije. Ponekad se pacijenticama dijagnosticira ITP kao asimptomatska trombocitopenija primijećena tijekom rutinskog testiranja. Pacijentice s ITP-om često već imaju u anamnezi ovaj poremećaj ili neke druge imunološki posredovane bolesti. ITP dijagnosticiran prije trudnoće se može ili pogoršati ili ostati u stanju mirovanja tijekom trudnoće. Pacijentice kojima je ITP prvi puta dijagnosticiran u trudnoći će bolje reagirati na terapiju od onih koje bolest imaju od prije (Webert et al. 2003).

Dijagnoza ITP-a postavlja se na temelju isključivanja drugih mogućih uzroka. Što je manji broj trombocita, veća je mogućnost da pacijentica boluje od ITP-a nego od gestacijske trombocitopenije, no ne postoji definiran broj trombocita ispod kojeg bi se

mogla isključiti gestacijska trombocitopenija. Također, budući da mnoge pacijentice s gestacijskom trombocitopenijom imaju povišena IgG antitrombocitna protutijela, niti test na antitrombocitna protutijela ne može razlikovati ta dva poremećaja (Boehlen et al. 1999). Jedno veliko istraživanje pokazalo je kako samo 7% pacijentica s trombocitopenijom ima autoprotutijela te da nema razlike u prevalenciji autoprotutijela kod pacijentica s trombocitopenijom i onih bez trombocitopenije (Sainio et al. 2000). Prema tome, najpouzdaniji način za razlikovanje ITP-a i gestacijske trombocitopenije je osobna anamneza i anamneza prijašnjih trudnoća (Samuels et al. 1990). Ako u anamnezi već postoji trombocitopenija ili autoimuna bolest, ili ako se trombocitopenija pojavi u prvom trimestru te broj trombocita pada kako napreduje trudnoća, veća je vjerojatnost da se radi o ITP-u. Suprotno tome, blaga trombocitopenija koja se pojavi u drugom ili trećem trimestru te nije povezana s hipertenzijom ili proteinurijom je najčešće gestacijska trombocitopenija. Kod trudnih pacijentica s trombocitopenijom bitno je znati anamnezu prijašnjih trudnoća, jesu li porođaji bili komplicirani prekomjernim krvarenjem te je li dijete imalo trombocitopeniju ili krvarenje. U dijagnostici također je bitno isključiti sekundarne uzroke trombocitopenije kao što su preeklampsija i HELLP sindrom. Kod svih pacijentica treba isključiti prisutnost rizičnih faktora kao što su HIV i CMV (Nardi & Karpatkin 2000).

Od laboratorijskih pretraga kod pacijentica sa sumnjom na ITP treba učiniti kompletnu krvnu sliku te pregled razmaza periferne krvi kako bi se isključila pseudotrombocitopenija te također preeklampsija i TTP kod kojih se u razmazu periferne krvi mogu naći fragmentirani eritrociti (Pridjian & Puschett 2002). Od ostalih testova treba učiniti jetrene enzime, testove procjene bubrežne funkcije i testiranje na HIV i CMV, a citološka punkcija koštane srži preporučuje se samo ako postoje neke druge hematološke abnormalnosti.

Cilj terapije kod ITP-a je spriječiti krvarenje i obično ju nije potrebno provoditi ako je broj trombocita veći od $20 \times 10^9/L$ i ako nema krvarenja. Kod otprilike 30% trudnica s ITP-om potrebno je liječenje (Webert et al. 2003).

Kortikosteroidi su prva linija terapije ITP-a kao i kod pacijentica koje nisu trudne. Mehanizam njihovog djelovanja je inhibicija opsoniziranih trombocita i smanjenje proizvodnje autoprotutijela (Gill & Kelton 2000; Christiaens et al. 1990). No, u

trudnoći oni mogu uzrokovati ozbiljne poremećaje kao što su gestacijski dijabetes i trudnoćom inducirani dijabetes. Također mogu dovesti i do preuranjenog puknuća fetalnih membrana te abrupcije placente (Kelton 2002). Zbog toga se kortikosteroidi u trudnoći trebaju davati u minimalnim efektivnim dozama. Tipična terapijska doza prednizona je 1 mg/kg/dan i nakon postizanja odgovora se smanjuje na najmanje efektivne doze. Neki čak smatraju kako bi kao prvu liniju terapije trebalo davati intravenske imunoglobuline (IVIg), upravo zbog toksičnosti kortikosteroida (Gill & Kelton 2000). Davanje visokih doza IVIg-a omogućuje brz porast broja trombocita te se oni koriste kao prva linija terapije u slučajevima teške trombocitopenije i kod trombocitopenije s jakim krvarenjem u trećem trimestru (Cines & Bussel 2005). IVIg, za razliku od kortikosteroida, nemaju nuspojave vezane uz trudnoću (Webert et al. 2003; Ajzenberg et al. 1998).

Međutim u praksi je najbitnije pozorno proučiti prednosti i mane oba agensa te također gestacijsko doba u kojemu je potrebno provoditi liječenje, očekivano trajanje terapije i specifične karakteristike pacijenta kako bi odabrali što bolju terapiju.

Ukoliko nema odgovora na terapiju kortikosteroidima ili IVIg-om zasebno, moguće je nastaviti liječenje kombinacijom tih dvaju agenasa (Provan et al. 2010). Ako ni tada ne dođe do porasta broja trombocita, može se učiniti splenektomija koja dovodi do remisije u 75% slučajeva (McCrae 2003; Anglin et al. 2001; Griffiths et al. 2005).

Kod trudnica s refraktornom imunom trombocitopenijom i kod onih kod kojih je kontraindicirana splenektomija, toksičnost i teratogenost lijekova koji se inače daju u terapiji ITP-a smanjuje moguće terapijske mogućnosti. No, neki lijekovi se ipak mogu davati i u trudnoći, ovisno o indikaciji. Nekim pacijenticama se uspješno i bez komplikacija davao intravenski anti-D imunoglobulin, no nema mnogo iskustava o sigurnosti tog lijeka. Kod pacijentica s presađenim bubregom i bolestima koštane srži i u trudnoći se može dati azatioprin. Ciklosporin A također je siguran u trudnoći. Većina citotoksičnih lijekova je teratogeno, no mogu se dati pacijenticama s neoplastičnim bolestima, ali tek nakon sredine drugog trimestra. Trombopoetinski agonisti, romiplostim i eltrombopag, svrstani su u kategoriju C za primjenu u trudnoći, prema FDA. (Keith & McCrae 2010)

Kod vođenja porođaja pacijentica s ITP-om potrebno je održavati dovoljno visok broj trombocita kako bi se minimaliziralo krvarenje. Kod pacijentica koje žele epiduralnu

anesteziju potrebno je postići veći broj trombocita zbog povećanog rizika za nastanak epiduralnog hematoma. Prema zadnjim smjernicama, taj broj ne bi trebao biti manji od $75 \times 10^9/L$ (Provan et al. 2010). Također, neki smatraju kako bi se broj trombocita u drugoj polovici trećeg trimestra trebao održavati na minimalno $50 \times 10^9/L$ u slučaju potrebe za hitnim carskim rezom (McCrae 2010).

6.1. Neonatalna trombocitopenija

Majčina antitrombocitna protutijela prolaze kroz placentu te mogu križno reagirati s fetalnim trombocitima i uzrokovati trombocitopeniju kod fetusa. Razvitak fetalne trombocitopenije ovisi o mnogim zasad nedovoljno shvaćenim faktorima, kao što je zrelost fetalnog retikuloendotelnog sustava. Dostupnim kliničkim i laboratorijskim parametrima ne može se predvidjeti nastanak bolesti u fetusa. Ne postoji povezanost između težine majčine trombocitopenije i količine majčinih antitrombocitnih protutijela s razvitkom neonatalne trombocitopenije. Također, niti učinjena splenektomija kod majke nema nikakav utjecaj (Kelton 2002; Burrows & Kelton 1993; Stavrou & McCrae 2009). Najpouzdaniji prediktor neonatalne trombocitopenije je postojanje neonatalne trombocitopenije u prijašnjim trudnoćama (Christiaens et al. 1997). Kod 15% djece majki s ITP-om javlja se umjerena trombocitopenija s brojem trombocita manjim od $100 \times 10^9/L$, 10% razvije trombocitopeniju srednjeg stupnja s brojem trombocita manjim od $50 \times 10^9/L$, dok manje od $20 \times 10^9/L$ trombocita bude kod otprilike 4% novorođenčadi (Burrows & Kelton 1993). Kod novorođenčadi s teškom trombocitopenijom postoji opasnost od krvarenja, od čega je najopasnije intrakranijalno krvarenje koje može nastati zbog traume glave prilikom prolaska kroz vaginalni kanal tijekom porođaja. Zbog toga su se u prošlom desetljeću porođaji svih pacijentica s ITP-om dovršavali carskim rezom (Provan et al. 2010). Kad se otkrila mogućnost mjerenja fetalnog broja trombocita kordocentezom, vaginalni porođaj se provodio ako je bila isključena trombocitopenija. No, rezultati mnogih studija su pokazali da je rizik fetalnog intrakranijalnog krvarenja jako nizak te iznosi između 0 i 1.5% (Burrows & Kelton 1993), da ne postoje dokazi da vaginalni porođaj povećava ovaj rizik te da je rizik komplikacija uzrokovanih kordocentezom jednak riziku za nastanak intrakranijalnog krvarenja povezanog s majčinim ITP-om (Stavrou & McCrae 2009). Temeljem tih rezultata napravljene su današnje smjernice prema kojima bi se porođaj trebao dovršavati carskim rezom samo u slučaju postojanja opstetričkih indikacija (Provan et al. 2010) te da se fetalni broj trombocita ne bi trebao

određivati rutinski. No, nakon porođaja treba odmah odrediti broj trombocita kod novorođenčeta i prvih tjedan dana se treba serijski mjeriti jer se trombocitopenija ponekad može i kasnije pojaviti. Novorođenčadi s brojem trombocita ispod $20 \times 10^9/L$ ili onima kod kojih je prisutno krvarenje potrebno je dati terapiju. Daje se 1 g/kg IVIg-a kako bi se postigao brz porast broja trombocita. Terapija kortikosteroidima je diskutabilna zbog mogućeg nastanka neonatalne sepse. Novorođenčadi s brojem trombocita nižim od $50 \times 10^9/L$, čak i kad nemaju simptoma, treba učiniti transkranijalni ultrazvuk kako bi se isključilo intrakranijalno krvarenje koje zahtijeva hitnu intervenciju (Provan et al. 2010).

Ne postoji povezanost između dojenja i neonatalne trombocitopenije pa žene s ITP-om smiju normalno dojiti (Christiaens et al. 1990; Reese et al. 1994).

7. TROMBOCITOPENIJA U SKLOPU PREEKLAMPSIJE I HELLP SINDROMA

7.1. Preeklampsija

Preeklampsija pojavljuje se u otprilike 6% prvih trudnoća (American College of Obstet Gynecol. 2002) i najčešći je uzrok smrtnosti povezane s trudnoćom. Kriteriji za dijagnozu preeklampsije su: krvni tlak jednak ili viši od 140/90 mm/Hg koji se pojavljuje nakon 20. tjedna trudnoće u žena koje su do tad bile normotenzivne, te proteinurija, koja se definira kao izlučivanje proteina urinom od 300 mg/24 sata ili 300 mg/L urina u jednom uzorku (American College of Obstet Gynecol. 2002). Zbog generalizirane disfunkcije endotela dolazi do oštećenja mnogih organa, no bubrezi su najteže pogođeni (Mirza & Cleary 2009). Predisponirajući faktori za nastanak preeklampsije su dob žene ispod 20 ili iznad 30 godina, visok BMI, kronična hipertenzija, inzulinska rezistencija te također majčini i očevi genetski faktori. Postoje istraživanja koja su pokazala čvrstu povezanost preeklampsije s naslijeđem. Utvrđeno je da se preeklampsija pojavljuje češće u sestara, kćeri i unuka žena koje su imale preeklampsiju (Chelbi et al. 2013). Bolest je također češća u višeplođnim trudnoćama.

Postoje tri osnovne hemodinamičke promjene koje se pojavljuju zajedno s kliničkim simptomima preeklampsije. Zbog arterijske i venske vazokonstrikcije dolazi do povišenja perifernog žilnog otpora što dovodi do hipertenzije. Također, dolazi i do smanjenja srčanog minutnog volumena u odnosu na normalnu trudnoću. I treća hemodinamska promjena do koje dolazi u preeklampsiji je smanjenje ukupnog volumena plazme koje nastaje zbog povećane propusnosti endotela i transudacije plazme (Đelmiš 2009).

Trombocitopenija se javlja u otprilike 50% žena s preeklampsijom i njezina težina korelira s težinom preeklampsije. Ona se može pojaviti prije ostalih simptoma preeklampsije pa zbog toga preeklampsiju treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi izolirane trombocitopenije, posebno kada se pojavi u kasnom drugom ili trećem trimestru trudnoće. Ne zna se mehanizam nastanka trombocitopenije kod pacijentica s preeklampsijom, no budući da se kod nje nalazi povećan broj

megakariocita, smatra se da ona nastaje kao kompenzatoran mehanizam trombocitolizi (Gernsheimer et al. 2013).

Terapija preeklampsije uključuje potpunu terapiju što uključuje nadoknadu tekućine te ublažavanje simptoma i znakova bolesti. No, jedina definitivna terapija je porođaj čime se zaustavlja patofiziološki proces prouzročen bolešću.

7.2. HELLP sindrom

HELLP sindrom (H-haemolysis/hemoliza, EL-elevated liver enzymes/povišeni jetreni enzimi, LP-low platelets/niski trombociti) pojavljuje se u 0.5 do 0.9% svih trudnoća i u 10% pacijentica s preeklampsijom (Kirkpatrick 2010).

Patofiziologija HELLP sindroma nije u potpunosti objašnjena no smatra se da je slična kao kod preeklampsije (Fesenmeir et al. 2005).

Kriteriji za HELLP sindrom uključuju mikroangiopatsku hemolitičku anemiju, povišen LDH (>600 U/mL), povišen AST ($\geq 40-70$ U/mL) i trombocitopeniju ($<100-150 \times 10^9/L$) (Barton & Sibai 2004).

Prema broju prisutnih simptoma razlikujemo dvije vrste HELLP sindroma: parcijalni, gdje je prisutan jedan ili 2 simptoma te kompletni gdje nalazimo sva 3 simptoma. Također, prema broju trombocita razlikujemo tri stupnja: 1. stupanj s brojem trombocita manjim od $50 \times 10^9/L$, 2. stupanj gdje se broj trombocita kreće između 50 do $100 \times 10^9/L$ i 3. stupanj s brojem trombocita između 100 do $150 \times 10^9/L$ (Đelmiš 2009).

Za razliku od preeklampsije, HELLP sindrom češće pogađa višerotkinje. U 70% slučajeva se pojavljuje prije porođaja, dok se u 30% može pojaviti do 48 sati nakon porođaja (Kirkpatrick 2010). Najčešće nastaje u trećem trimestru trudnoće. Najčešći klinički simptomi u pacijentica s HELLP sindromom su slabost praćena bolom u desnom gornjem kvadrantu abdomena te mučnina, povraćanje i glavobolja. 75% pacijentica s HELLP sindromom ima proteinuriju, a samo 50-60% ima hipertenziju, ali simptomi mogu biti blagi ili čak odsutni. Zbog toga je teško dijagnosticirati HELLP sindrom te on često bude zamijenjen s kolecistitisom, ezofagitisom, gastritisom i idiopatskom trombocitopenijom. Jako je bitno što ranije dijagnosticirati HELLP

sindrom pa svaku ženu koja se prezentira općom slabošću te simptomima nalik na gripu u trećem trimestru trudnoće treba tretirati kao potencijalni HELLP sindrom. Također, budući da je trombocitopenija jedan od najkonstantnijih simptoma sindroma, i kod njene pojave treba posumnjati na HELLP sindrom.

Terapiju HELLP sindroma treba prilagoditi individualno, ovisno o stanju majke i djeteta te djetetovoj gestacijskoj dobi. U pacijentica kod kojih je moguće postići adekvatnu kontrolu krvnog tlaka, kod kojih oligurija nestaje nakon primjene tekućine te povišene vrijednosti jetrenih enzima nisu udružene s bolovima u gornjem dijelu abdomena, moguće je provesti konzervativnu terapiju te time odgoditi porođaj do 15 dana. Trudnicama s HELLP sindromom potrebno je rutinski davati kortikosteroidnu terapiju čijom primjenom dolazi do poboljšanja laboratorijskih parametara. Terapiju bi trebalo započeti ako je broj trombocita manji od $100 \times 10^9/L$ i treba ju primjenjivati do poboljšanja laboratorijskih parametara. Opravdano je profilaktički davati magnezijev sulfat za prevenciju epileptičnih konvulzija, a kod nekih pacijentica, kod kojih broj trombocita padne ispod $50 \times 10^9/L$, potrebno je dati krvne nadomjestke (Đelmiš 2009).

8. TROMBOTIČKA TROMBOCITOPENIČNA PURPURA I HEMOLITIČKO-UREMIČKI SINDROM

TTP i HUS spadaju u skupinu trombotičkih mikroangiopatija i nisu specifični za trudnoću, ali imaju veću incidenciju u trudnoći (McCrae et al. 2009). Mnoga istraživanja su pokazala kako više od 20% pacijentica razvije bolest za vrijeme trudnoće ili odmah nakon porođaja. TTP i HUS imaju mnoge preklapajuće značajke te ih je često teško razlikovati. Također, bitne značajke ovih bolesti, kao što su mikroangiopatska hemolitička anemija i trombocitopenija, javljaju se i u drugim poremećajima povezanim s trudnoćom poput preeklampsije, HELLP sindroma i akutne masne jetre. Zbog toga je vrlo teško, a ponekad i nemoguće, doći do konačne dijagnoze (George 2009; Fakhouri & Fremeaux-Bacchi 2007).

8.1. Trombotička trombocitopenična purpura

TTS je karakteriziran kombinacijom 5 simptoma koji uključuju mikroangiopatsku hemolitičku anemiju, trombocitopeniju, neurološku disfunkciju, temperaturu i bubrežni poremećaj, no ne moraju uvijek svi biti prisutni. Kod ovog poremećaja potrebno je što prije započeti terapiju pa pacijentice koje imaju mikroangiopatsku hemolitičku anemiju i trombocitopeniju treba tretirati kao da imaju TTP. Od ostalih kliničkih manifestacija u TTP-u je najčešća neurološka disfunkcija (Tsai 2010). Ovaj poremećaj može zahvatiti i ostale organe kao što su pankreas i srce i može dovesti do pankreatitisa, infarkta miokarda i srčanih aritmija. Nastanak TTP-a povezan je s inhibicijom metaloproteaze ADAMTS-13 koja razgrađuje von Willebrandov faktor. Nedostatak proteaze ADAMTS-13 može biti stečen zbog neutralizirajućih autoantitijela te rijede, kongenitalan (Lotta et al. 2010). Zbog povećanog broja velikih multimeri von Willebrandova faktora dolazi do aglutinacije trombocita te mikrovaskularne trombotičke okluzije.

Nije poznato zašto se incidencija TTP-a povećava u trudnoći. Iako postoji fiziološko smanjenje razine proteaze ADAMTS-13 u trudnoći, ono uvijek ostaje iznad razine od 5 do 10% koja je povezana s nastankom TTP-a. Neke studije navode kako se TTP najčešće pojavljuje sredinom drugog trimestra, dok druge smatraju da je najveća incidencija u trećem trimestru trudnoće (Martin et al. 2008). Kod pacijentice s TTP-

om povezanim s trudnoćom postoji povećan rizik za pojavu rekurentnog TTP-a u sljedećim trudnoćama.

Terapija TTP-a tijekom trudnoće jednaka je kao i izvan trudnoće. Nakon plazmafereze u 80% slučajeva dođe do poboljšanja. Nakon porođaja ne dolazi do remisije ove bolesti.

8.2. Hemolitičko-uremički sindrom

HUS obuhvaća istih 5 simptoma kao TTP koji, kao i kod TTP-a, ne moraju svi biti prisutni. U trudnoći se najčešće pojavljuje atipični HUS, nepovezan s proljevom. Većina pacijentica s HUS-om imaju izraženiju bubrežnu insuficijenciju nego one s TTP-om. Kod ovih pacijentica razina proteaze ADAMTS-13 nije pretjerano snižena, ali kod nekih pacijentica su kliničke manifestacije jednake kao kod klasičnog TTP-a. Zbog toga je teško razlikovati ova dva poremećaja prema kliničkoj slici (George 2009; Fakhouri & Fremeaux-Bacchi 2007). HUS se, za razliku od TTP-a, u većini slučajeva javlja nekoliko tjedana nakon porođaja pa to može biti od pomoći u razlikovanju ta dva poremećaja.

Kod atipičnog HUS-a postoje mnoge abnormalnosti u regulaciji alternativnog puta aktivacije komplementa. U retrospektivnoj studiji je procijenjen značaj promjene regulacije komplementa u HUS-u povezanim s trudnoćom. Bitna saznanja bila su da od 100 pacijentica s HUS-om, njih 21% je imalo atipičan HUS povezan s trudnoćom; 79% slučajeva atipičnog HUS-a pojavilo se nakon porođaja; u 18 pacijentica s atipičnim HUS-om nađene su abnormalnosti u regulaciji komplementa; atipični HUS najčešće se pojavljivao u drugoj trudnoći; ishod bolesti, uključujući 76 slučajeva terminalnog bubrežnog zatajenja, ne ovisi o tome je li pacijentica bila trudna za vrijeme dijagnosticiranja bolesti (Fakhouri et al. 2010).

HUS slabo reagira na plazmaferezu te kod mnogih pacijentica dolazi do kronične bubrežne insuficijencije. Svejedno, pacijenticama s HUS-om je opravdano učiniti plazmaferezu, pogotovo jer je teško razlikovati HUS i TTP. (Keith & McCrae 2010)

9. OSTALI UZROCI TROMBOCITOPENIJE

9.1. Pseudotrombocitopenija

U svim slučajevima trombocitopenije, bez obzira javlja li se u trudnoći ili izvan, potrebno je pažljivo proučiti krvni razmaz kako bi se uočila EDTA ovisna pseudotrombocitopenija gdje dolazi do sljepljivanja trombocita. U tim slučajevima potrebno je ponoviti pretragu s natrijevim citratom kao antikoagulantom, kako bi se eliminiralo sljepljivanje, te ponovno prebrojati trombocite.

9.2. Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK)

DIK može biti povezan s mnogim poremećajima u trudnoći. Neki od uzroka DIK-a uključuju abrupciju placente, emboliju plodnom vodom i rupturu maternice. U tim slučajevima dolazi do oslobađanja faktora koji potiču koagulaciju te dolazi do potrošnje koagulacijskih faktora. DIK može nastati naglo ili postupno. Kada nastupa postepeno tada trombocitopenija može biti prezentirajući simptom (Department of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas 2000).

9.3. Akutna masna jetra u trudnoći

Akutna masna jetra u trudnoći je rijedak poremećaj koji se očituje mučninom, povraćanjem, slabošću, boli u gornjem desnom kvadrantu i kolestatskom bolešću jetre (Fesenmeir et al. 2005). Javlja se u trećem trimestru trudnoće. Kod mnogih pacijentica se razvije DIK zbog deficijencije antitrombina s trombocitopenijom i deficijencije fibrinogena i ostalih faktora zgrušavanja. Iako se radi o umjerenoj trombocitopeniji, često je krvarenje zbog koagulopatije. Terapija uključuje rehidraciju pacijentice te korekciju koagulacijskih faktora infuzijom svježe plazme.

9.4. Von Willebrandova bolest tip IIb

Von Willebrandova bolest tip IIb nastaje zbog mutacije vWF molekule koja se spaja s njezinim receptorom na trombocitima, glikoproteinom Ib, ali s povećanim afinitetom te zbog toga uzrokuje aglutinaciju trombocita, povećanu potrošnju trombocita te trombocitopeniju. Tijekom trudnoće raste broj mutirajućih vWF molekula zbog povećane količine estrogena u trudnoći pa se trombocitopenija uzrokovana mutacijom vWF molekule češće pojavljuje u trudnoći. Ponekad broj trombocita padne na $20-30 \times 10^9/L$, ali se popravi nakon porođaja. (Keith & McCrae 2010)

9.5. Sekundarne trombocitopenije

Osim kao primarna, ITP može nastati i kao sekundarna bolest uzrokovana infekcijama kao što su HIV, hepatitis C, CMV, H. pylori i EBV te autoimunim bolestima kao što su SLE i antifosfolipidni sindrom. Antifosfolipidna antitijela osim što uzrokuju sekundarni ITP, mogu uzrokovati i mikroangipatsku trombocitopeniju (Asherson et al. 2007). Trombocitopenija može biti uzrokovana raznim lijekovima, ali i mnogim nedopuštenim sredstvima kao što je kokain. Razne bolesti i infiltracije koštane srži također mogu izazvati trombocitopeniju, no to se rjeđe događa u trudnoći. Nasljedna trombocitopenija, kao što je May-Hegglin anomalija, može se prvi puta dijagnosticirati za vrijeme trudnoće, kada se u krvnom razmazu primijete trombociti abnormalne morfologije koji se dokažu i kod članova obitelji.

10. UTJEČE LI TEŽINA TROMBOCITOPENIJE NA PERINATALNI ISHOD? – istraživanje provedeno u Klinici za ženske bolesti i porođaje KBC Zagreb

10.1. Cilj rada

Budući da je trombocitopenija vrlo česta komplikacija u trudnoći, u Klinici za ženske bolesti i porođaje KBC Zagreb provedeno je istraživanje čiji je cilj bio utvrditi prevalenciju umjerenih i teških trombocitopenija u trudnoći te njihov utjecaj na perinatalni ishod.

10.2. Materijali i metode

Istraživanje je uključivalo sve porođaje nakon 24. tjedna gestacije između 2007. i 2012. godine. Iz istraživanja su isključene trudnice koje su bolovale od kronične hipertenzije, šećerne bolesti, bolesti jetre i bubrega te autoimunih bolesti. Također su bile isključene trudnice s preeklampsijom, eklampsijom i HELLP sindromom.

Za trudnice kojima je vrijednost trombocita bila niža od $100 \times 10^9/L$ smatralo se da imaju gestacijsku trombocitopeniju te su bile podijeljene u 2 skupine ovisno o broju trombocita. U Skupini 1 su bile trudnice s vrijednostima trombocitima nižim od $50 \times 10^9/L$, a u Skupini 2 one s vrijednostima trombocita između $50-100 \times 10^9/L$.

Kod ovih pacijentica se proučavao perinatalni ishod vezan uz majku i dijete.

10.3. Rezultati

U petogodišnjem vremenskom razdoblju u Klinici je bilo 80 trudnica s vrijednostima trombocita nižim od $100 \times 10^9/L$, za koje se smatralo da imaju gestacijsku trombocitopeniju. 63 trudnice (79%) su imale vrijednosti trombocita između $50-100 \times 10^9/L$, dok je njih samo 17 imalo (21%) vrijednosti trombocita ispod $50 \times 10^9/L$. Prisutnost trombocitopenije u prijašnjim trudnoćama utjecala je na težinu trombocitopenije u sadašnjoj trudnoći.

Od pacijentica s umjerenom trombocitopenijom njih 8 (12,7%) je primilo kortikosteroidnu terapiju dok je 1 (1,59%) primila transfuziju trombocita. U skupini

teške trombocitopenije 7 pacijentica (41%) je primilo kortikosteroidnu terapiju, a kod 2 (11,76%) je bila potrebna transfuzija trombocita.

2 djece (12%) majki s teškom trombocitopenijom imalo je neonatalnu trombocitopeniju i samo 1 dijete (1,59%) majke koja je imala umjerenu trombocitopeniju. 7 dana nakon porođaja broj trombocita kod te djece se spontano vratio u normalu.

43 pacijentice (68,25%) koje su imale umjerenu trombocitopeniju i 9 pacijentica (53%) s teškom trombocitopenijom rodile su vaginalnim putem. Kod ostalih je bio indiciran carski rez iz opstetričkih razloga.

Ni kod jedne pacijentice nije došlo do diseminirane intravaskularne koagulacije, teškog krvarenja i peripartalne histerektomije, te također nije bilo novorođenačke smrti i krvarenja. Između dvije skupine nije bilo razlike u Apgar vrijednostima, pojavi perinatalnih infekcija i prijevremenog porođaja. Također nije bilo statistički značajne razlike u načinu porođaja između ove dvije skupine. (Elvedi-Gašparović et al. 2014)

10.4. Zaključak

Ovo istraživanje pokazalo je kako težina trombocitopenija nije značajan prediktor nepovoljnog perinatalnog ishoda. Prema ovom istraživanju, trudnoće s teškom gestacijskom trombocitopenijom nemaju povećani rizik od pojave fetalnog distresa, intrauterine smrti fetusa, preuranjenog porođaja, niskih Apgar vrijednosti, intrakranijalnih krvarenja i smrti novorođenčadi. Također, nije povećan postotak dovršavanja porođaja carskim rezom te potreba za zaprimanjem novorođenčadi na odjel intenzivne novorođenačke njege.

Osim toga, istraživanje je pokazalo kako se teška gestacijska trombocitopenija češće pojavljuje kod trudnica kod kojih je trombocitopenija bila prisutna i u prijašnjim trudnoćama te da se neonatalna trombocitopenija češće pojavljuje u trudnoćama majki koje imaju tešku trombocitopeniju. (Elvedi-Gašparović et al. 2014)

11. ZAHVALE

Želim zahvaliti svojoj mentorici doc.dr.sc. Vesni Elvedi-Gašparović na prilici za izradu diplomskog rada te strpljenju, pomoći i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.

Također zahvaljujem svojoj prijateljici Ani Begić koja mi je pomogla lektorirati ovaj rad.

Najveće hvala mojoj obitelji i prijateljima na razumijevanju i podršci tijekom studiranja.

12. LITERATURA

Ajzenberg N, Dreyfus M, Kaplan C, et al. Pregnancy-associated thrombocytopenia revisited: assessment and follow-up of 50 cases. *Blood* 1998;92(12):4573

American College of Obstet Gynecol. ACOG Practice Bulletin: diagnosis and management of preeclampsia in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002;99:159 –167

Anglin BV, Rutherford C, Ramus R, Lieser M, Jones DB. Immune thrombocytopenic purpura during pregnancy: laparoscopic treatment. *JSLs.* 2001;5(1):63-67

Asherson RA, Pierangeli S, Cervera R. Microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes revisited new concepts relating to antiphospholipid antibodies and syndromes. *J Rheumatol.* 2007;34:1793–1795

Boehlen F, Hohlfeld H, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol.* 2000;95:29 –33

Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, et al. Maternal antiplatelet antibodies in predicting risk of neonatal thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 1999;93(2):169

Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993; 329; 1463.

Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv.* 1993;48:781–788

Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood* 2003;102(3): 887

Chelbi ST, Veitia RA, Vaiman D. Why preeclampsia still exists? *Med Hypotheses.* 2013 Aug;81(2):259-63

Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93:898

Christiaens GC, Nieuwenhuis HK, von dem Borne AE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: a randomized trial on the effect of antenatal low dose corticosteroids on neonatal platelet count. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97(10):893

Christiaens GCML, Nieuwenhuis HK, Bussel JB. Comparison of Platelet Counts in First and Second Newborns of Mothers With Immune Thrombocytopenic Purpura. *Obstetrics & Gynecology* 1997;90(4 Part 1):546

Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005;106(7): 2244

Cines DB, McMillan R. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med* 2005;56:425

Department of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas. Syndromes of disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology. Objective criteria for diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000 Oct;14(5):999-1044.

Đelmiš J (2009) Hipertenzija, preeklampsija/eklampsija. U: Kuvacic I, Kurjak A, Đelmiš J (Ur.) *Porodništvo*. Zagreb: Medicinska naklada, str. 374 – 387

Elvedić-Gašparović V, Gverić-Ahmetašević S, Beljan P, Škrablin S. (2014) Effect of severe gestational thrombocytopenia to perinatal outcome, *Signa Vitae* 2014, in press

Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V. Does hemolytic uremic syndrome differ from thrombotic thrombocytopenic purpura? *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3:679–687

Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc. Nephrol.* 2010;21:859–867

Fesenmeir MF, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:1416 –1419

George JN. The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: evaluation, management, and long-term outcomes experience of the Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989–2007. *Kidney Int. Supp.* 2009;112:S8-S10.

Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 2013 Jan 3;121(1):38-47.

Gernsheimer T, McCrae KR. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Curr Opin Hematol* 2007;14:574–80

Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol.* 2000;37:275–283

Griffiths J, Sia W, Shapiro AM, Tataryn I, Turner AR. Laparoscopic splenectomy for the treatment of refractory immune thrombocytopenia in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2005; 27(8):771-774.

Keith R, McCrae. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology* 01/2010; 2010:397-402.

Kelton JG. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. *Blood Rev.* 2002;16:43– 46

Kirkpatrick CA. The HELLP syndrome. *Acta Clin Belg.* 2010;65:91–97

Lotta LA, Garagiola I, Palla R, Cairo A, Peyvandi F. ADAMTS13 mutations and polymorphisms in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hum Mutat.* 2010;31:11–19

McCrae KR, Cines DB. Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Semin Hematol* 1997;34(2): 148

McCrae KR, Sadler JE, Cines DB. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. In: Hoffman R, Benz E Jr, Shattil SJ, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice.* Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009: 2099–2112

McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis and management. *Blood Rev* 2003;17:7–14

McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:397-402

McCrae KR. Thrombocytopenia in Pregnancy. In: Michelson AD, ed. Platelets. New York, NY: Elsevier; 2006: 925–933

McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. Blood Rev 2003;17(1):7

McMillan R, Wang L, Tomer A, et al. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. Blood 2004;103(4):1364

McMillan R. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 2007;44(4 Suppl 5):S3

Mirza FG, Cleary KL. Pre-eclampsia and the kidney. Semin Perinatol. 2009;33:173–178

Nardi M, Karpatkin S. Antiidiotype antibody against platelet anti-GPIIIa contributes to the regulation of thrombocytopenia in HIV-1-ITP patients. J Exp Med 2000;191(12):2093

Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. Obstet Gynecol Surv 2002;57(9):598

Provan D, Newland A. Idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. J Pediatr Hematol Oncol 2003;25(Suppl 1):S34

Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115:168 –186

Reese J, Raghuveer TS, Dennington PM, Barfield CP. J. Breast feeding in neonatal alloimmune thrombocytopenia. Paediatr Child Health. 1994 Oct;30(5):447-9.

Romero R, Duffy TP. Platelet disorders in pregnancy. Clin Perinatol 1980;7(2):327

Sainio S, Kekomaki R, Riikonen S, et al. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79(9):744

Samuels P, Bussel JB, Braitman LE, et al. Estimation of the risk of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1990;323(4): 229

Shehata N, Burrows RF, Kelton JG. Gestational thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:327–334

Stavrou E, McCrae KR. Immune thrombocytopenia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23:1299 –1316

Škrablin S (2009) Fiziološke promjene u tijelu trudnice – prilagodba na trudnoću. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J (Ur.) *Porodništvo*. Zagreb: Medicinska naklada, str. 63-67

Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 2010;91:1–19

Verdy E, Bessous V, Dreyfus M, et al. Longitudinal analysis of platelet count and volume in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1997;77(4):806

Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thromobocytopenic purpura. *Blood.* 2003;102:4306–4311

13. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu 2. kolovoza 1989. godine. Godine 2004. završila sam Osnovnu školu Malešnica te upisala Gimnaziju Lucijana Vranjanina u Zagrebu koju sam završila 2008. godine. Te iste godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Godine 2009. upisala sam 2. godinu studija medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Služim se engleskim i njemačkim jezikom.